

甲醛致骨髓造血细胞遗传毒性的分子机理研究展望

王汉军 杨旭

【中图分类号】R136.3⁺2

【文献标识码】A

【文章编号】1006-2483(2007)06-0048-03

20世纪60~70年代,室内空气甲醛污染曾经困扰了西方世界发达国家,经过80年代的治理,室内空气甲醛污染得到了有效的控制,目前主要在人造板工厂和成衣厂等职业场所还存在室内甲醛污染问题。20世纪90年代中后期,我国出现了房屋装修热潮,至今不退。房屋装修代表人民生活水平提高,这是件好事情,但是不正确的房屋装修,却带来室内空气甲醛污染的严重后果。

1 科学问题的背景和关键

家庭装修所致的空气污染是否可以导致白血病?研究表明,在中国,房屋装修后产生的最主要的空气污染物是甲醛,我国有数以亿计的民众遭受其害。因此,研究甲醛与白血病的关系,规划有关的防治对策,应是中国科学工作者责无旁贷的责任和义务。白血病是骨髓造血细胞,特别是白细胞的遗传物质发生突变后引起的造血组织癌症,主要侵犯青少年和中青年,病死率很高。近30年来,围绕甲醛与白血病的关系,国际环境医学界经历了数次大型争论,没有明确结论。问题的关键是:甲醛或其衍生成分经过血液向骨髓转移的分子机制,以及这些成分在骨髓中对微环境组分的作机制。

1.1 一个倍受环境医学专家争议的科学悬案

2004年6月15日世界卫生组织(WHO)下属的国际癌症研究局(International Agency for Research on Cancer, IARC)发布了题为“ IARC将甲醛分类为人类致癌物”的新闻公报^[1]。公报中指出:“来自于10个国家的26位科学家综合评估了甲醛——一种广泛使用的化学物质致癌性的事实...”和3项核心结论:甲醛是人类致癌物。甲醛可以引起人类鼻咽癌。甲醛致白血病证据有力但还不够充分。该公报还提出:“甲醛与白血病的关系需要进一步研究,这是公共卫生工作者的责任和义务”。

1.2 甲醛是人类致癌物

20世纪70年代欧美科学工作者就注意到甲醛对人体的危害,1978年6月至1980年6月美国化工毒理学研究所(CIIT)进行了1次大规模甲醛致大鼠癌症的实验^[2],结果表明,连续2年吸入15ppm浓度的气态甲醛,50%的F-344大鼠出现鼻腔扁平细胞癌。因为当时还没有足够的人群资

料证明甲醛是人类致癌物,因此美国 and WHO把甲醛定为“可疑人类致癌物(suspected human carcinogen)”,而不是现在的“人类致癌物”。过去30年,出现了大量的甲醛毒性的研究报告,为证明甲醛是人类致癌物提供了有力的证据。2006年底,世界卫生组织下属的国际癌症研究局为了更为清楚的说明甲醛是人类致癌物,又专门发表了题为“ IARC关于人类致癌危险度评价专论第88卷:甲醛”的文件^[3],共325页,精挑细选引用大量文献(设定3条选用资料标准;引用40多年来796篇参考文献),再次强调“总的评价:甲醛是人类致癌物(A1组)的结论”。

1.3 甲醛可以引起人类鼻咽癌

“甲醛是人类致癌物”的主要依据是“甲醛可以引起人类鼻咽癌”。为论证这个结论,科学家整整花了30年的时间。这项工作之所以困难的关键原因是:甲醛是否可以引起人类鼻咽癌的问题属于低剂量/长时间环境污染物暴露的人体健康效应评估,在回答这类问题时,往往因为“低剂量”而很难排除混杂因素;往往由于“长时间”而出现许多结论完全对立的研究报告。1999年美国化工毒理学研究所(CIIT)^[4]根据美国环保局1996年制定的癌症研究指南^[5],应用BBDR(biological based dose response)模型,再次研究了甲醛致癌危险度,尽管流行病学研究提供的资料结果互相矛盾,但是借助于对两种“关键事件(key events)”:DNA蛋白质交联(DPC)和促细胞生长作用(cell proliferation)的分子生物学研究;同时测定和比较了人体和大鼠上呼吸道甲醛浓度的对应水平,终于在2001年^[6]有力地证明了甲醛可以引起人类鼻咽癌。2002年WHO专家组^[7]将这一研究结果以文件的形式传达给各国专家,2004年该悬案最终以改写甲醛的致癌分类(A2组→A1组),并以新闻公报的形式向世界公布^[1]。

1.4 遗传毒性和致癌作用的可能机理

遗传毒性和致癌作用是气态甲醛对人体健康最主要的危害之一,被怀疑可由甲醛引起的癌症还包括:白血病、肺癌、口腔癌、脑癌等^[7]。一般说来,遗传毒性是细胞和分子水平的描述;致癌作用则是整体水平的描述。但是严格地讲,致癌作用中还包括非遗传机制(或称外遗传机制)的致癌作用^[8],二者的差别在于:遗传毒性是DNA序列发生了改变;非遗传致癌作用是由于细胞有丝分裂过程的失控。

WHO关于甲醛的遗传毒性和致癌作用至少可以归纳为下列四类机制^[7,9]:第一类是染色体改变,包括:染色体畸变(chromosomal aberration, CA)、姐妹染色单体交换(sister chromatid exchanges, SCE)和微核(micronucleus)形成。第二

基金项目:国家科技支撑计划课题(2006BA119B05和2006BAJ02A10)

作者单位:430070 武汉市装饰装修行业管理办公室

第一作者简介:王汉军,男,高级工程师

通讯作者:杨旭,男,华中师范大学生命科学学院,教授,电子邮件:yangxu@mail.ccnu.edu.cn

类是对 DNA 的作用 (DNA interaction), 包括: DNA 链断裂 (DNA strand breakage)、DNA 加合物形成 (DNA adduct formation), 例如 DNA-DNA 交联^[8]和 DNA 蛋白质交联 (DNA-protein crosslink, DPC)、非程序性 DNA 合成 (unscheduled DNA synthesis, UDS,^[10])。第三类是基因突变 (gene mutation), 有关研究发现: 位于人类 X 染色体的 hprt 基因被甲醛诱导可发生点突变和大范围改变 (point and large-scale changes)^[7,9]。第四类是细胞毒性 (cytotoxicity), 包括: DNA 氧化损伤 (oxidative damage)、炎症 (inflammation)、加强细胞增殖作用 (enhanced cell proliferation)。在总结了甲醛遗传毒性和致癌作用的上述四类机制后, 1996 年美国健康基金会 (American health foundation) 专家组的报告指出^[9]: 在气态甲醛的遗传毒性和致癌作用中, 起到首要作用是 DPC 形成 (第二类机制中的), 其次是加强细胞增殖作用 (第四类机制中的)。

除上述之外, 我们课题组经过研究认为甲醛的遗传毒性和致癌作用还可能涉及另外两类机制: 第五类是细胞抑癌功能的破坏: 例如甲醛所致 p53 基因突变使所表达的 P53 蛋白失活^[9]、甲醛所致 DPC 使 P53 蛋白质变性失活。最新的研究还表明^[11,12], 人类的细胞内可能存在“DPC 修复酶系统”, 如果该酶系统的活性受到抑制, 也可能成为甲醛致癌作用的一种机制。第六类是对 DNA 分子的间接氧化损伤: 甲醛可以消耗 GSH; 同时根据我们的实验发现^[13,14] 甲醛还是超氧化物歧化酶 (SOD) 的酶抑制剂。GSH 的消耗使甲醛代谢减慢, SOD 抑制的结果是细胞内氧自由基的清除不力、含量增加, 二者均可以增加体内的氧化压力, 间接导致 DNA 分子的氧化损伤, 引起 DNA 发生相应的结构和序列的变化。

1.5 甲醛与白血病的关系需要进一步研究

历史似乎在重演, 当年“甲醛可以引起人类鼻咽癌”是因为“人群资料证据不够充分”, 而耽误正确评价 30 年。现在为了证明“甲醛与白血病的关系”, 需要提供新的证据, 使证据不但有力, 而且充分。在反对“甲醛致白血病”的国际专家中, 最被推崇的观点是: 没有证据证明甲醛具有“远距离毒性 (distant site toxicity)”。这个观点主要出自于美国环保局^[3-8] 的 Heck 教授, 他根据他的团队在 1985 年用放射性甲醛气体的示踪测量, 发现受试猿猴血液中甲醛浓度水平并不增加, 同时吸入的甲醛可以被上呼吸道的粘液吸收, 而局部的甲醛脱氢酶可以将甲醛降解, 从而否认甲醛具有“远距离毒性 (distant site toxicity)”。虽然这个实验结果与许多其他研究的结果、甲醛代谢的机理、以及“活性甲醛”现象不相符合, 但是它还是在激烈的争论中得到一些专家的肯定。我们实验组查找并研究了相关原文, 推测, Heck 教授当年用于暴露染毒的甲醛气体可能由于湿度太高 (例如 95%), 吸入后在上呼吸道形成“水膜”, 将高水溶性的甲醛吸收, 阻止了甲醛进入肺部。真实世界的室内空气甲醛湿度介于 20% ~ 95%, 低湿度的甲醛气体是有可能进入肺部的。甲醛如果能够进入肺部, 就可以进入血液, 并受到血液中某些生物大分子的保护, 形成结合态的“活性甲醛”, 同时保留和转运了甲醛的遗传毒性。我们认为, 作为气态甲醛正确的染毒暴露,

必须采用具有恒温恒湿的动态甲醛染毒装置。

2 重大的民生问题和社会热点

众多的研究表明, 甲醛是我国目前最主要的室内空气污染物, 室内甲醛污染成为中国特征性的公害。尽管 2000 年以来取得了显著的治理效果, 但是目前仍然有部分新装修的房屋室内甲醛浓度超过国家安全标准。按照我国人口和家庭装修率, 以及平均甲醛超标率计算, 我国目前有数以亿计的人口遭受室内空气甲醛污染的毒害。因此, 这是一个民生问题, 同时也早已成为社会关注的热点问题。所以, 研究甲醛与白血病的关系, 制定有关防治对策, 修订甲醛浓度标准, 应是中国科学工作者责无旁贷的义务和责任。由于“甲醛致白血病”问题的高度敏感性, 研究的同仁应该在未来的研究中充分注意实验结果的科学性、准确性、可靠性和重现性, 特别是结果的保密性。

3 本项科学问题的求证路线图

2006 年美国著名的环境毒理学家 Robert Golden 等, 在他们撰写的论文^[15]“甲醛作为潜在的人类白血病致病原: 生物学合理性的评价 (Formaldehyde as a Potential Human Leukemogen: An Assessment of Biological Plausibility)”中指出: “为了支持甲醛暴露可以引起白血病进展的观点, 需要从多条路线上去求证其生物学合理性, 必须回答的核心问题是: 吸入和食入的甲醛能够转运到骨髓。到达骨髓的甲醛具有造血毒性。在动物实验中能够证明甲醛的暴露可以引起白血病反应。”

4 结论

综上所述, 目前甲醛已经成为具有中国特色的室内空气污染物, 我国现有数以亿计的人口遭受甲醛的毒害。要解开“甲醛与白血病关系”这个科学悬案, 最关键的科学问题就是: 甲醛是否具有“远距离毒性 (distant site toxicity)”? 在今后的研究工作中, 我们课题组将重点围绕“活性甲醛”的形成, 及其“远距离毒性”对骨髓细胞的造血毒性等进行深入的研究。希望这个备受国际科学家争议的“科学悬案”最终能够被中国科学界的同仁证明和解决。

【参考文献】

- [1] International Agency for Research on Cancer, WHO. "IARC Classifies Formaldehyde As Carcinogenic To Humans." WHO [R] Geneva, 2004, 6: 15.
- [2] 蔡宏道. 现代环境卫生学 [M] 北京: 人民卫生出版社, 1995. 479.
- [3] International Agency for Research on Cancer, WHO. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human: Volume 88 Formaldehyde WHO [R] Lyon, France, 2006.
- [4] CIIT. Formaldehyde: Hazard Characterization and Dose-response Assessment for Carcinogenicity by Rout of Inhalation Chemical Industry Institute of Toxicology [M] Research Triangle Park, USA, 1999.
- [5] U. S. EPA. Proposed Guidelines for Carcinogen Risk Assessment EPA/600/P-92/003C, Office of Research and Development U. S. Environmental Protection Agency [J] Washington, D. C., USA, 1996.

- [6] L. T. Haber, A. Maier, Q. Zhao, et al "Applications of Mechanistic Data in Risk Assessment: The Past, Present, and Future" [J] Toxicological Science, 2001, 61: 32 - 39.
- [7] WHO. "Formaldehyde: Concise International Chemical Assessment Document 40", World Health Organization [J] Geneva, 2002.
- [8] 夏世钧, 吴中亮. 分子毒理学基础 [M] 武汉: 湖北科学技术出版社, 2001.
- [9] Conaway CC, Whysner J, Lynne K, et al Formaldehyde mechanistic data and risk assessment: Endogenous protection from DNA adduct formation [M] Pharmacol Ther 1996. 71: 29 - 55.
- [10] 秦精华. 化学物致突变致癌检测技术 [M] 新疆科技卫生出版社, 1996. 97.
- [11] Quiavryn G, Zhitkovich A. Loss of DNA-crosslinks from formaldehyde-exposed cells occurs through spontaneous hydrolysis and an active repair process linked to proteasome function [J] Carcinogenesis, 2000, 21 (8): 1573 - 1580.
- [12] Human DNA repair genes Human DNA repair genes [J] Science, 2001, 291: 1 284 - 1 289.
- [13] 刘杰, 刘宏亮, 王光学, 等. 气态甲醛对小白鼠不同组织器官的氧化损伤作用 [J] 环境与健康杂志, 2003, 20 (2): 58 - 60.
- [14] 段丽菊, 朱燕, 胡青莲, 等. 甲醛吸入致小鼠蛋白质氧化损伤作用的研究 [J] 环境科学学报, 2005, 25 (6): 851 - 854.
- [15] Robert Golden, David Pyatt, Peter G Shields Formaldehyde as a Potential Human Leukemogen: An Assessment of Biological Plausibility [J] Critical Reviews in Toxicology, 2006, 36: 135 - 153.

(收稿日期: 2007-09-08)

(本文编辑: 饶华)

· 疾病预防与临床 ·

接种卡介苗致淋巴结炎一例报告

廖海英 王学斌

【中图分类号】R186 【文献标识码】B 【文章编号】1006-2483(2007)06-0050-01

湖北省罗田县城区某预防接种门诊对辖区内的适龄儿童进行常规免疫、接种卡介苗后并发 1 例淋巴结炎的病例, 现报告如下。

1 病例资料

患儿, 男, 2007年 1月 16日出生, 既往无药物过敏史, 近期末患病, 其父母无遗传疾病及传染病, 接种前患儿精神状况良好。2007年 3月 11日在当地预防接种门诊由专业人员皮内注射卡介苗 (上海生物研究所生产、批号 2005110202、有效期 2007. 11. 02) 0. 1 ml, 接种所用注射器为自毁型注射器 (安徽省天康医疗用品有限公司生产、批号 061118)。接种卡介苗后 2周, 左上臂外侧三角肌中部接种部位出现一脓疱, 迁延不愈, 一直未作特殊处理。6月 25日患儿母亲偶然发现患儿左腋下前部有一包块, 压痛明显, 且逐渐增大, 伴低热 (自测体温 37. 5), 至 7月 2日仍无好转, 家长即带患儿到县万密斋医院就诊 (同时也告之防疫站)。查体: 患儿发育正常、营养偏差、精神尚可、心肺无异常、四肢活动自如。T37. 3、P104/min, R30/min, 左上臂三角肌有脓疱, 无明显分泌物, 左侧腋窝前侧可见一包块 (2. 5 cm × 3 cm), 压痛明显、质硬, 与周围组织边缘欠清, 周边无红肿。血常规 RBC 格化 3. 19 × 10¹²/L, WB 6. 6 × 10⁹/L, N 60%, L 40%, 尿生化指标正常。诊断结果: 左侧腋下淋巴结炎 (卡介苗接种后引起)。

收入院观察治疗, 拟用抗炎及对症处理。一周后左腋下包块无明显缩小, 遂出院转到该县疾病预防控制中心门诊部治疗。处理: 雷米封口服 1/3片/次, 每天腋下用雷米封 100 mg 和利福平 300 mg 研粉末用纱布布外敷, 每天换药 1次。

10 d后左腋下淋巴结明显缩小, 压痛减轻。继续用上述方法外敷, 每天换药 1次, 好转后改为 2~3天换药 1次, 半月后 (7月 30日) 患儿左腋下淋巴结缩小至基本正常, 无压痛, 停止外敷, 半月后随访, 患儿一切正常。其他接种同批次卡介苗的适龄儿童中未发生类似病例。

2 讨论

卡介苗接种后并发同侧腋窝淋巴结炎是预防接种卡介苗所引起的结核性淋巴结炎, 比较少见。接种卡介苗一般无全身反应, 局部发生的红肿和破溃, 数星期后会结痂自愈。文献报道: 只有 1% 可引起腋下或锁骨上淋巴结肿大, 约 1% 儿童淋巴结发生破溃, 可能与个别婴幼儿免疫功能低下有关^[1]。本例患儿出现卡介苗接种部位化脓以及同侧腋下淋巴结炎, 用口服雷米封, 腋下用雷米封、利福平粉末涂敷, 效果很好。另外, 卡介苗纯化不够, 运输过程及冷藏、保管存在问题, 以及注射器选择不当, 接种不规范等等, 有可能造成个别人工感染结核病例, 时有报道^[2]。提示在今后接种工作中, 要进一步规范疫苗储存、运输接种的各个环节, 确保接种安全, 杜绝类似现象发生。

【参考文献】

- [1] 祝斌. 卡介苗致淋巴结炎 70例疗效分析 [J] 中国计划免疫, 2000, 5. 6: 300.
- [2] 刘佩霞. 卡介苗接种过程中引起感染 5例 [J] 中国计划免疫, 2000, 10. 26. 6(5): 298.

(收稿日期: 2007-10-08)

(本文编辑: 赵琦)

作者单位: 438600 湖北省罗田县卫生防疫站